

نحوه برخورد با کیست اندومتريوما در زنان کاندید IVF

دکتر صدیقه حسینی موسی،* دکتر لیلی صفدریان**

چکیده :

زمینه و هدف: وجود کیست اندومتريوماي تخمدان شاخصی از مراحل پیشرفته بیماری اندومتريوز است. ۱۷-۴۴ درصد از زنانی که به دلیل اندومتريوز تحت IVF قرار می‌گیرند کیست اندومتريوما دارند. پاسخ تخمدان به داروهای تحریک تخمک‌گذاری در حضور کیست اندومتريوما کاهش می‌یابد و این داروها سبب رشد کیست می‌گردند که این امر هنگام جمع‌آوری تخمک‌ها ایجاد مزاحمت می‌کند و احتمال گسترش عفونت و ایجاد آبسه لگنی به دنبال ورود سوزن به کیست حین برداشت تخمک‌ها وجود دارد. از طرف دیگر پاسخ تخمدان به داروهای تحریک تخمک‌گذاری پس از جراحی کیست اندومتريوما به دلیل برداشتن بافت طبیعی تخمدان به همراه کیستی که فاقد کپسول است و نیز به دلیل ایسکمی ناشی از به‌کار بردن الکتروکوتر و التهاب موضعی کاهش می‌یابد. در مورد جراحی کیست اندومتريوماي تخمدان با قطر شش سانتی‌متر و بیشتر قبل از شروع IVF اتفاق نظر وجود دارد. در مورد کیست‌های اندومتريوماي کوچک‌تر از چهار سانتی‌متر توافق نظر بر تحت نظر گرفتن می‌باشد. اما در مورد کیست‌های بین ۴ تا ۶ سانتی‌متر اتفاق نظر وجود ندارد. کیست‌های بدون علامت با قطر کم‌تر از ۶ سانتی‌متر که رشد سریع ندارند و مشکوک به بدخیمی نیستند را می‌توان تحت نظر قرار داد.

واژه‌های کلیدی: اندومتريوما، ناباروری.

زمینه و هدف

گونه آزمایش خونی برای تشخیص آندومتريوز وجود ندارد. مشخص شده است که غلظت CA125 به‌طور قابل توجهی در زنان مبتلا به اندومتريوز متوسط یا شدید افزایش می‌یابد و در زنان مبتلا به بیماری جزئی یا خفیف طبیعی است. در مقایسه با لاپاراسکوپی سنجش میزان سرمی CA125 هیچ‌گونه ارزش تشخیصی ندارد. اندازه‌گیری سریال CA125 ممکن است در پیشگویی عود آندومتريوز به‌دنبال درمان مفید باشد. اندومتريوز بر اساس ظاهر اندازه و عمق ایمپلنت‌های تخمدانی و صفاقی وجود وسعت و نوع چسبندگی‌های آدنکس و میزان محو شدن کلدوساک به چهار stage طبقه‌بندی می‌شود. نوع جزئی با امتیاز ۵-۱ و نوع خفیف با امتیاز ۱۵-۶ و نوع متوسط با امتیاز ۴۰-۱۶ و نوع شدید با امتیاز بیشتر از ۴۰ می‌باشد. در مواردی که بافت اندومتر در نسج تخمدان رشد کند کیست‌های اندومتريوماي به‌وجود می‌آیند. این کیست‌ها حاوی

اندومتريوز بیماری کلینیکی مزمنی است که در اثر رشد بافت غددی و استرومای اندومتر در خارج از رحم ایجاد می‌شود. نمای ظاهری اندومتريوز از وجود نقاط ریز اندومتريوزی بر روی اعضای لگنی تا کیست‌های بزرگ اندومتريوماي تخمدان که آناتومی لوله‌های رحمی و تخمدان را به هم می‌زنند و ایجاد چسبندگی‌های وسیعی می‌کنند متفاوت است بیماراران مبتلا به اندومتريوز ممکن است از دیسمنوره، دیسپارونیا دردهای مزمن لگنی و نازایی رنج ببرند. اندومتريوز در ۴۸-۲۱ درصد از زنان نابارور وجود دارد. اگر آندومتريوز از نوع متوسط یا شدید باشد با گرفتاری تخمدان‌ها سبب بروز چسبندگی‌هایی می‌شود که مانع تحرک لوله‌های رحمی و تخمدان و مانع برداشت تخمک می‌گردد و با کاهش باروری همراه خواهد بود. تشخیص اندومتريوز با بیوپسی از ضایعات مشکوک که از طریق لاپاراسکوپی به‌دست آمده‌اند تایید می‌شود. در حال حاضر هیچ

* نویسنده پاسخگو: دکتر صدیقه حسین موسی

Email: s.hoseinimosa@gmail.com

* فلوشیپ نازایی دانشگاه علوم پزشکی تهران

** دانشیار زنان و نازایی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Benagliaad در مطالعه خود ۲۱۴ سیکل IVF را در زنان مبتلا به اندومتریوما بررسی کرد. کلیه بیماران دو ساعت قبل از جمع‌آوری تخمک‌ها و روزانه ۱g سفتری‌اکسون تا چهار دوز دریافت کردند و سعی شد که از پانکچر اندومتریوما اجتناب شود. خطر آبنه لگنی صفر درصد بود. بنابراین ترس از این عارضه نباید نقشی در تصمیم‌گیری ما برای برداشتن کیست قبل از ورود به سیکل داشته باشد.^۴ از طرف دیگر خطر وجود مراحل اولیه بدخیمی در اندومتریوما ۰/۸-۰/۹ درصد گزارش شده است که با ارزیابی سونوگرافی دقیق و مانی‌تورینگ این احتمال کاهش می‌یابد.^۵ سایر عوارض مانند خطر پارگی کیست و احتمال آلوده کردن مایع فولیکولی با محتویات آندومتریوما نیز وجود دارند.^{۶،۷} افزایش عوارض مایه‌مانند زایمان زودرس نیز گزارش شده است.^۸

پاسخ تخمدان پس از جراحی کیست اندومتریوما

پاسخ تخمدان به داروهای محرک تخمک‌گذاری پس از جراحی کیست اندومتریوما کاهش می‌یابد. از آنجا که اندومتریوما یک کیست کاذب است که به داخل کورتکس تخمدان نفوذ می‌کند و کپسول ندارد برداشتن آن ممکن است با برداشتن نسج طبیعی تخمدان همراه باشد به طوری که در بیش از ۵۰٪ کیست‌های اندومتریومی جراحی شده فولیکول‌های پری‌موردیال یافت می‌شود.^{۹،۱۰} کاهش پاسخ تخمدان به تحرک تخمک‌گذاری پس از جراحی کیست تخمدان نه تنها ناشی از برداشتن بافت طبیعی تخمدان است بلکه به دلیل ایسکمی ناشی از به‌کار بردن الکتروکوترو التهاب موضعی سبب آسیب به تخمدان می‌شوند. Hye با اندازه‌گیری هورمون آنتی‌مولرین AMH قبل و بعد از سیستکتومی نشان داد که سطح AMH سه ماه پس از جراحی به ۶۵ درصد قبل از جراحی می‌رسد بنابراین ذخیره تخمدانی پس از سیستکتومی کاهش می‌یابد.^۴ Benaglia در ۹۳ خانم که به دلیل اندومتریوما یک طرفه جراحی شده بودند و تحت IVF قرار گرفتند رشد فولیکولی را با سونوگرافی مانی‌تورینگ کرد. در ۱۲ تخمدان عمل شده رشد فولیکولی مشاهده نشد در حالی که در تخمدان مقابل در همه موارد فولیکول‌ها رشد کردند. وی شیوع آسیب شدید به تخمدان را ۱۳ درصد گزارش کرد.^{۱۱} از طرفی عوارض لاپاراسکوپی در یک متاآنالیز ۷/۵-۱/۴ درصد گزارش شده است و با احتساب این که آندومتریوما معمولا همراه با چسبندگی است این عوارض نیز بیشتر است.^{۱۲} با توجه به موارد فوق هم‌چنان این سوال بدون پاسخ مانده است که آیا کیست‌های آندومتریومی را در خانم‌های نابارور قبل از ورود به

مایه‌ی غلیظ به رنگ قهوه‌ای تیره هستند (مایع شکلاتی) که از هموسیدرین حاصل از خون‌ریزی قبلی به داخل تخمدان تشکیل شده است. ۴۴-۱۷ درصد از زنانی که به دلیل اندومتریوز تحت IVF قرار می‌گیرند کیست اندومتریوما دارند.^{۱۳} وجود کیست اندومتریومای تخمدان شاخصی از مراحل پیشرفته بیماری است. تشخیص اندومتریوما با مشاهده بافت هیپواکوی هموزن کروی در تخمدان در سونوگرافی ترانس واژینال داده می‌شود. سونوگرافی ترانس واژینال با حساسیت ۹۷ درصد و ویژگی ۹۶ درصد کیست‌های اندومتریومی را از سایر توده‌های آدنکس افتراق می‌دهد. در مورد برداشتن کیست اندومتریوما قبل از شروع تحریک تخمک‌گذاری اختلاف نظر وجود دارد. هدف از این مقاله مروری بر مطالعات مختلف و ارایه راهبردی موثر در مورد برخورد با کیست‌های اندومتریوما در زنان کاندید IVF می‌باشد.

پاسخ تخمدان در حضور کیست اندومتریوما

پاسخ تخمدان به تحریک بیش از حد تخمدان نقش مهمی در میزان موفقیت روش‌های کمک باروری دارد. پاسخ تخمدان در حضور کیست اندومتریوما کاهش می‌یابد. مطالعات نشان داده‌اند که تعداد تخمک‌های به دست آمده در زنان مبتلا به اندومتریوما ۱/۷ درصد کمتر از زنان غیر مبتلا است. Somigliana و همکارانش ۳۶ خانم با اندومتریومای یک طرفه تخمدان با اندازه ۲۱+۷mm را وارد سیکل IVF کرده (۵۶ سیکل) و مشاهده کردند که تعداد فولیکول‌های غالب بالای ۱۵mm در تخمدان درگیر ۲۵ درصد کم‌تر از تخمدان سالم بود. (۲۰۰۴-۲۰۰۰) آن‌ها نتیجه‌گیری کردند که وجود اندومتریوما همراه با کاهش پاسخ به گنادوتروپین‌ها است.^۳ در صورت تحت نظر گرفتن کیست اندومتریوما ورود مستقیم افراد به سیکل تحریک تخمک‌گذاری عوارض جراحی ایجاد نمی‌شود و سبب صرفه‌جویی در هزینه‌ها و زمان می‌گردد اما امکان دارد با خطراتی همراه باشد. از آنجا که آندومتریوما یک بیماری وابسته به استروژن است و طی تحریک تخمدان میزان استروژن افزایش می‌یابد پس احتمال رشد آندومتریوما وجود دارد که این امر هنگام جمع‌آوری تخمک‌ها ایجاد مزاحمت می‌کند. از آنجا که محتوای خونی اندومتریوما محیط کشت عالی است به دنبال ورود سوزن به کیست حین برداشت تخمک‌ها احتمال گسترش عفونت و ایجاد آبنه لگنی وجود دارد. خطر ایجاد آبنه لگنی کمتر از ۱/۷ درصد گزارش شده است که با اجتناب از پانکچر اندومتریوما و به‌کار بردن آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی این میزان کاهش می‌یابد.^۴

تخمندان فیکس باشد نیاز به مداخله دارند. Wong^۶ و همکارانش با مقایسه ۳۸ سیکل IVF با حضور کیست آندومتریوما (۴-۲) با ۳۶ سیکل پس از جراحی آندومتریوما بین سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۲ به این نتیجه رسیدند که میزان حاملگی در بیماران جراحی شده ۴۷ درصد و در بیماران که آندومتریوما داشتند ۳۴ درصد بود. در آندومتریوما یک‌طرفه بین تخمدان درگیر و غیر درگیر تفاوتی در تخمک‌های بالغ دیده نشد. وی نتیجه‌گیری کرد که برداشتن آندومتریوما قبل از IVF ممکن است مفید باشد. Demirel^{۱۴} در مطالعه‌ای ۴۹ بیمار مبتلا به آندومتریوما را که قبل از میکرواینجکشن تحت جراحی قرار گرفته بودند را با ۵۰ بیمار که سریعاً میکرواینجکشن شدند مقایسه کرد. گروه جراحی مدت تحریک طولانی‌تر و FSH مصرفی بیشتر و تخمک کم‌تری داشتند اما میزان حاملگی در دو گروه تفاوتی نداشت (۳۴ درصد در مقایسه با ۳۸ درصد).^{۱۵} Takashi و همکارانش میزان تخمک‌گذاری را در سیکل‌های طبیعی در ۲۸ بیمار با آندومتریوما یک‌طرفه قبل و پس از سیستم‌تومی بین سال‌های ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۷ مقایسه کردند. هیچ یک از بیماران عامل مردانه و انسداد لوله نداشتند و همه قاعدگی منظم داشتند. تشخیص کیست با سونوگرافی و یا MRI داده شد. اندازه کیست ۲/۵-۶/۵cm بود میزان تخمک‌گذاری پس از جراحی کم‌تر از قبل از جراحی بود خصوصاً در آندومتریوما زیر ۴cm (۱۶/۹ درصد در مقایسه با ۳۴/۴ درصد) اما در آندومتریوما ۴cm و بیش‌تر تغییری در میزان تخمک‌گذاری وجود نداشت زیرا رشد فولیکول‌ها قبلاً توسط آندومتریوما تخریب شده است. بنابراین در آندومتریوما ۴cm و بیش‌تر جراحی پیشنهاد می‌شود.^{۱۶} Almong و همکارانش بین سال‌های ۲۰۰۶ تا ۲۰۰۹ تعداد ۸۱ خانم با آندومتریوما یک‌طرفه را تحت اولین IVF قرار دادند تعداد فولیکول‌های آنترال و تخمک‌های به‌دست آمده در تخمدان مبتلا به آندومتریوما و تخمدان سالم تفاوتی با یکدیگر نداشتند. در این مطالعه ارتباطی بین اندازه کیست آندومتریوما تا ۵cm و تعداد کل تخمک‌های به‌دست آمده وجود نداشت. آن‌ها پیشنهاد کرده‌اند که درمان با IVF بدون خارج کردن کیست آندومتریوما تخمدان به دو دلیل انجام شود: اولاً خارج کردن آندومتریوما به تخمدان آسیب می‌رساند دوماً تعداد تخمک‌های به‌دست آمده در حضور و عدم حضور آندومتریوما یکسان است.^{۱۷} این گروه در مطالعه‌ای دیگر روی ۳۸ خانم (۸۰ سیکل) بین سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۸ که به دلیل کیست آندومتریوما یک‌طرفه با اندازه ۲-۵/۸cm توسط یک جراح از طریق لاپاراسکوپی سیستم‌تومی

جدول ۱: ویژگی‌های کلینیکی که هنگام تصمیم‌گیری درمان کیست آندومتریوما در زنان کاندید IVF باید در نظر گرفته شوند.

ویژگی کلینیکی	درمان جراحی	درمان انتظاری
همراه با درد	بله	خیر
ذخیره تخمدانی	کاهش نیافته	کاهش یافته
مداخله قبلی	انجام نشده	انجام شده
درگیری	یک‌طرفه	دوطرفه
رشد	سریع	ثابت
یافته سونوگرافی به نفع بدخیمی	بله	خیر

سیکل تحریک تخمک‌گذاری جراحی کنیم یا خیر؟

بررسی مطالعات

در متاآنالیزی که بین سال‌های ۱۹۸۵ تا ۲۰۰۷ بر روی زنان مبتلا به آندومتریوما تحت IVF انجام شد ۲۰ مطالعه بررسی شد که در پنج مطالعه درمان جراحی با درمان انتظاری مقایسه شده بودند. میزان حاملگی کلینیکی بین دو گروه درمان شده و درمان نشده تفاوتی نداشت.^۷ Garcia و همکارانش ۱۳۳ خانم (۱۴۷ سیکل) که به دلیل آندومتریوما از طریق لاپاراسکوپی سیستم‌تومی شده بودند را با ۵۶ خانم (۶۳ سیکل) که به وسیله سونوگرافی ترانس واژینال تشخیص کیست آندومتریوما داده شده بود مقایسه کرد (بین سال‌های ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۱). گروه اول طی ۱۲ ماه پس از جراحی وارد سیکل IVF شدند و گروه دوم مستقیماً تحت IVF قرار گرفتند. بین دو گروه از نظر تعداد تخمک‌های به‌دست آمده تعداد تخمک‌های رسیده تعداد جنین‌های منتقل شده میزان لقاح میزان حاملگی آزمایشگاهی و کلینیکی میزان لغو شدن سیکل و میزان سقط تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد. آن‌ها نتیجه‌گیری کردند که ورود مستقیم افراد به سیکل تحریک تخمک‌گذاری در آندومتریوما بدون علامت سبب کاهش زمان رسیدن به حاملگی و کاهش هزینه درمان و عوارض جراحی می‌شود و سیستم‌تومی لاپاراسکوپی سبب بهبود نتیجه IVF نمی‌گردد.^{۱۳} این گروه در سال ۲۰۰۹ با بررسی مقالات به این نتیجه رسیدند که سیستم‌تومی قبل از IVF نتیجه بارداری را بهبود نمی‌بخشد آن‌ها پیشنهاد کردند که با ورود مستقیم افراد به سیکل IVF در آندومتریوما زمان رسیدن به حاملگی و هزینه درمان کاهش می‌یابد و عوارض جراحی نیز ایجاد نمی‌شود. از نظر آن‌ها اندیکاسیون‌های جراحی عبارتند از: ۱- وجود علامت که نیاز به درمان دارد ۲- شک به بدخیمی ۳- کیست بزرگ کیست تا ۵cm بدون علامت نباید جراحی شود. کیست‌های کوچک‌تری که فولیکول‌های در حال رشد را مخفی می‌کنند خصوصاً اگر

IVF سبب بهبود باروری نمی‌شود. در صورت تحت نظر گرفتن اندومتريوما و ورود مستقیم افراد به سیکل تحریک تخمک‌گذاری عوارض جراحی ایجاد نمی‌شود و سبب صرفه‌جویی در هزینه‌ها و زمان می‌گردد اما امکان دارد با خطر ورود به کیست هنگام پانکچر تخمک‌ها و ایجاد آبسه لگنی و یا رشد کیست همراه باشد.

درمان جراحی در افرادی که کیست بزرگ اندومتريوما دارند پیشنهاد می‌شود. در مورد جراحی کیست اندومتريوماي تخمدان با قطر شش سانتی‌متر و بیشتر قبل از شروع IVF اتفاق نظر وجود دارد. کیست‌های بدون علامت با قطر کم‌تر از شش سانتی‌متر که رشد سریع ندارند و مشکوک به بدخیمی نیستند را می‌توان تحت نظر قرار داد. جدول ۱ به تصمیم‌گیری ما در مورد برخورد با کیست اندومتريوما قبل از شروع IVF کمک می‌کند.

شده بودند پاسخ به تحریک با گنادوتروپین را در تخمدان جراحی شده با تخمدان سالم مقایسه کرد. تعداد فولیکول‌های آنترال و تخمک‌های به‌دست آمده در تخمدان جراحی شده بسیار کم‌تر از تخمدان سالم بود (۴/۵ در مقایسه با ۷/۴). در ۱۸/۷۵ درصد از تخمدان‌های جراحی شده هیچ تخمکی به‌دست نیامد.^{۱۸}

بحث و پیشنهادات

در مورد برداشتن کیست اندومتريوما در خانم‌های نابارور قبل از شروع تحریک تخمک‌گذاری اختلاف نظر وجود دارد. مطالعات زیادی با بررسی تعداد فولیکول‌های آنترال و اووسیت‌های به‌دست آمده و هورمون آنتی‌مولرین نشان داده‌اند که ذخیره تخمدانی پس از سیستکتومی اندومتريوما کاهش می‌یابد. جراحی لاپاراسکوپی کیست اندومتريوما قبل از شروع

Abstract:

Management of endometrioma in IVF

Hoseinimosa.S. MD^{*}, Safdarian L. MD^{}**

Introduction & Objective: Endometrioma is an index of high- stage endometriosis. 17%-44 of endometriosis- affected infertile women have endometriomas. There is a reduced ovarian response and elevated complication rate for ovulation induction such as infections pelvic abcess and contamination of follicular fluid with cyst material. On the other hand both the disease and surgery can cause ovarian tissue damage and reduce its follicular reserve. The general consensus is surgery for cysts larger than 6cm and observation for those smaller than 4cm, but for those between these sizes there is a controversy.

Key Words: Endometrioma, infertility.

^{*} *Fellowship in Infertility, Tehran university of Medical Sciences, Iran.*

^{**} *Associate Professor, Department of infertility, Tehran University of Medical Sciences, Iran.*

References:

- Jenkins S, Olive D, Haney A. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986;67:335-338.
- Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:606-610.
- Somigliana E, Vercellini P, Vigano P, Ragni G, Crosignani PG. Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? *Hum Reprod Update* 2006;12:57-64.
- Benaglia L, Somigliana E, Iemello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication? *Fertil Steril* 2008;89:1263-1266.
- Stern RC, Dash R, Bentley RC, Snyder MJ, Haney AF, Robboy SJ. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:133-139.
- Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod* 2009;24:496-501.
- Tsoumpou I, Kirgiou M et al. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009;92(1):75-87.
- Fernando S, Breheny S, Jaques AM, Halliday JL, Baker G, Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomas, and assisted reproduction technologies. *Fertil Steril* 2008.
- Hachisuga T, Kawarabayashi T. Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles. *Hum Reprod* 2002;17:432-435.
- Muzii L, Bianchi A, Bellati F, Cristi E et al. Histologic Analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril* 2007;87:362-36.
- Benaglia L, Somigliana E, Vighi V. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Hum. Reprod.* (2010) 25 (3): 678-682.
- Chapron C, Fauconnier A. Laparoscopic surgery is not inherently dangerous for patients presenting with benign gynaecologic pathology. Results of a meta-analysis. *Hum Reprod* 2002;17:1334-1342.
- Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J ET AL. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched case-control study. *Fertil Steril* 2004;81:1194-1197.
- Wong B, Gilman N et al. Results of in vitro fertilization in patients with endometriomas: is surgical removal beneficial? *American journal of OBGYN* 2004;191:598-607.
- Demiroglu A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2006;21:639-643.
- Takashi Horikawa, Koji Nakagawa, Shirei Ohgi. The frequency of ovulation from the affected ovary decreases following laparoscopic cystectomy in infertile women with unilateral endometrioma during a natural cycle. *Assist Reprod Genet* 2008;25:239-244.
- Almong B, Shehata F, Sheizaf B, Tan SL, Tulandi T. Effects of ovarian endometrioma on the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2011(2):
- Almong B, Sheizaf B, Shalom-Paz E, Shehata F, Al-Talib A, Tulandi T. Effects of excision of ovarian endometrioma on the antral follicle count and collected oocytes for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;94(6): 2340-2342.